Ueber den Untergang maligner Geschwulstmetastasen in der Lunge, Leber und Lymphdrüsen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

medizinischen Fakultät zu Königsberg i. Pr.

vorgelegt von

Max Schiedat.

Königsberg i. Pr.
Buch- und Steindruckerei von Eduard Quatz.
1908.

Gedruckt mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät der Königl. Albertus-Universität
zu Königsberg i. Pr.
Referent: Prof. Dr. Henke.

Die Dissertation ist die Bearbeitung einer Preisarbeit unter folgendem Thema:

Die Untersuchungen M. B. Schmidts über den Untergang von malignen Geschwulstmetastasen in der Lunge sind unter Ausdehnung auf Leber und Lymphdrüsen nachzuprüfen mit besonderer Berücksichtigung der Gründe für das Nichtanwachsen bezw. die Vernichtung der angewachsenen Keime.

Digitized by the Internet Archive
in 2019 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30611891

In vielen Fällen sehen wir, wie der lebende Organismus sich gegen Schädlichkeiten traumatischer oder unbekannter Natur, die an ihn herantreten, zu schützen sucht. Die Hyperämie bei Entzündungen, die Bildung von Antitoxinen bei Infectionskrankheiten, Abkapselungen bei Abscessen, Organisation bei Gefässembolieen u. s. w. sind doch Heilmittel, die der Körper aus sich heraus gewinnt, um den pathologischen Veränderungen an ihm oft mit, oft auch ohne Erfolg entgegenzutreten. Es erscheint uns als eine richtige Schlussfolgerung, wenn wir auf den Gedanken geführt werden, dass sich in ähnlicher Weise die Organe gegen alle Krankheiten zu verteidigen suchen, wenn man auch sichere Beweise davon nicht immer erbringen kann. Man muss also annehmen, dass er auch irgend eine Schutzwaffe gegen die Geschwulstzelle besitzen muss. Es dürfte der Gedanke doch durchaus nicht wunderbar erscheinen, dass z. B. bei malignen Geschwülsten losgelöste Teile derselben, wenn deren Wachstumsenergie noch so gross ist, vom Blut- oder Lymphstrom nach andern Organen verschleppt, daselbst noch lange nicht durch Festwachsen und Weiterwuchern die sogenannten Metastasen zu machen brauchen.

Derartige Erscheinungen beobachtet man hauptsächlich beim Carcinom, und hierauf will ich nun bei meiner Arbeit auch ganz speziell mein Augenmerk richten, da die kurze Zeit es mir nicht gestattet, Untersuchungen auch an andern malignen Tumoren anzustellen, wie es das Thema der Arbeit eigentlich vorschreibt. Die Zellen dieses Tumors können oft ganze Gebiete überspringen, durch deren Kapillaren sie hindurchgewandert sein müssen. Ein

Organ, bei dem man solche Zustände am häufigsten beobachtet, ist die Lunge. So berichtet Zahn [1]) von drei Fällen, einem Mammacarcinom, einem Carcinom am Hinterpaupt und einem Carcinom, das seinen Ursprung von einer Submaxillardrüse genommen hatte. Diese drei Tumoren hatten im Bereich des grossen Kreislaufes Metastasen hervorgerufen, ohne dass sich auch nur das Geringste von Tumorzellen in den Lungen hätte finden lassen, trotzdem das Foramen ovale im Herzen keine Oeffnung zeigte.

Erinnern wir uns nun, dass die Lunge als Filter für alle unter Umständen ins Blut gelangenden korpusculären Elemente wie Luft, Fetttröpfchen etc. dient, und wie gross nach der jetzigen Anschauung die Wachstumsenergie des Krebses ist, so muss es uns doch sehr wunderbar erscheinen, dass die Lunge nicht viel öfter, als es gewöhnlich der Fall zu sein pflegt, Metastasen aufweist.

Von den Fällen, die ich untersucht habe, befanden sich auch sieben, bei denen man Veränderungen in der Lunge hätte finden können. Der Primärtumor hatte hierbei oft schon die Grösse eines Hühnereis erreicht, und doch liess sich trotz sorgfältiger Präparation auch der kleinsten Arterien in der Lunge und auch der nachfolgenden mikroskopischen Probeuntersuchung nichts von Tumorzellen entdecken. Selbst die Lymphspalten im Lungenparenchym waren alle frei. Allerdings hatte das Primärcarcinom auch noch keine peripheren Metastasen gemacht. Deshalb konnte man es auch nicht positiv beweisen, dass der Krebs schon in die Blutbahn eingedrungen war; es lag dieser Gedanke jedoch infolge der Grösse des Tumors sehr nahe.

Eine Erklärung für eine derartige Uebersprungung der Lunge findet sich häufig durch den retrograden Transport in den Venen und Lymphgefässen, wie v. Reckling-

[1]) Zahn: Ueber Geschwulstmetastase durch Kapillarembolie. Virchows Archiv Bd. 171, S. 1.

hausen [1]) nachgewiesen hat. Aber nicht immer ist dieses der Fall. So haben Kaufmann [2]) in fünf und v. Recklinghausen [3]) in zwei Fällen bei Untersuchungen des Prostatacarcinoms Carcinose der langen Röhrenknochen gefunden, ohne dass die Lungen in irgend einer Weise verändert waren. Ebenso hat es M. B. Schmidt zweimal gesehen.

Eine solche Tatsache muss jedenfalls sehr sonderbar erscheinen. Eine Deutung hierfür ist jedoch sehr schwierig und auf sehr verschiedene Weise zu erbringen versucht. So hat man geglaubt, dass Zellen einzelner Krebsarten so klein sind, dass sie die Lungenkapillaren passieren konnten. Erst in den Knochen, wo die Kapillaren sehr enge sind, bleiben diese haften und bilden eine Metastase.

Auch hat v. Recklinghausen geglaubt, dass nach funktioneller Hyperämie die Knochenkapillaren sich dilatierten und infolge der Verlangsamung des Blutstroms die Krebskeime hier zur Ansiedlung kämen.

Der Erforschung dieser Frage etwas näher gerückt ist Prof. Schmidt in seiner Arbeit: „Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehung generalisierter Sarcome zu den leukänischen Neubildungen.“

Er berichtet hierin über 41 Fälle von Krebserkrankungen, die er in drei Gruppen teilt. Bei einer von diesen Untersuchungen — es handelte sich um ein Gallenblasencarcinom — fand er gar keine Metastasen. Bei der ersten Gruppe handelte es sich um epitheliale Neubildungen in den Unterleibsorganen — 7 Magen-, 3 Gallenblasen- und je ein Rectum- und Coecumkrebs —. Diese zeigten Metastasen in Lymphdrüsen, Leber und Nieren; die Lungen jedoch erwiesen sich makroskopisch wie auch mikroskopisch als ganz gesund. Eine weitere Reihe von 13 Fällen — 2 Magen-, 2 Mamma- und je ein Uterus-, Pankreas-Kehlkopf- und Oesophaguscarcinom — zeigten ausser Metastasen in der Leber, Knochen, Niere, Epikard noch

[1]) v. Recklinghausen: Ueber die venöse Embolie und den retrograden Transport etc. Virchows Archiv Bd. 100.

[2]) u. [3]) Kaufmann u. v. Recklinghausen zitiert nach Schmidt.

Secundärknoten in der Lunge und zwar teils in Form grober oft multipler Knoten oft die Aloeolen einschichtig auskleidend oder als gewöhnliches Krebsgewebe mit bindegewebigem Stroma.

Die letzte Gruppe von 15 umfasst diejenigen Fälle bei denen die Lunge öfters gar keine makroskopischen Veränderungen aufwies oder die Lungengefässe nur in Form weisslicher, reiserförmiger Verdickung der kleinsten Gefässästchen und zwar bisweilen in überraschend weiter Ausdehnung sich zeigten. Mikroskopisch konnte man diese dann als mit Krebszellen vollständig ausgegossen erkennen.

In einer eingehenden Darstellung aller dieser Fälle im einzelnen sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch zeigen sich ihm die Krebszellen dabei meistenteils in Thromben eingeschlossen und nur selten frei im Blutstrom schwimmend. Verschwindend selten hat das Carcinom die Gefässwand durchbrochen. Fast immer sind die Zellen in den kleinen Arterien fixiert, oft grosse fast homogene Massen bildend mit nur undeutlichen, zerfallenden oft garnicht erkennbaren Kernen, oft auch wieder eine starke Wachstumstendenz aufweisend mit deutlich ausgeprägten Mitosen.

In einzelnen Fällen befinden sich die Tumorzellen nur in den Gefässen und zwar nur in den kleinen Arterien und zeigen sich sonst an keiner Stelle des Lungenparenchyms; in andern dagegen sind auch die Lymphgefässe ergriffen und etwas seltener auch die Venen. Immer folgen die Epithelzellen den präformierten Bahnen und verlassen diese sehr selten. Oft lassen sie sich weite Strecken verfolgen, indem sie das Lumen vollständig ausfüllen sowohl in den kleinen Arterien wie auch Kapillaren. Nun könnten ja die Krebszellen aus metastatischen Knoten oder aus den Lymphgefässen in die Arterien eingebrochen sein, wie Orth und Thormählen [1]) gezeigt haben. Doch erbringt Schm. den Beweis, dass diese Tumorzellen in die

[1]) Orth und Thormählen etc. zitiert nach Schmidt.

Lungenarterien mit dem Blutstrom aus dem Gebiete des grossen Kreislaufs hineingeschwemmt sind und zwar dadurch, dass sich in der ganzen Lunge diese epithelialen Neubildungen in einzelnen Fällen nur in den Arterien auffinden lassen. In andern, wo neben den Blut- auch die Lymphgefässe ergriffen sind, reiten diese krebsigen Thromben zum grössten Teil auf einem Teilast der Arterien und dann deckt sich räumlich die Ausbreitung in Lymph- und Blutgefässen nicht. Ausserdem kommt es auch vor, dass Krebszellen ohne Thrombus lose im Blute schwimmen, und dass in demselben Arterienast sich Krebszellen verschiedenen Alters, erkennbar an der vorgeschrittenen Organisation des zugehörigen Thrombus, finden.

Sehr häufig beobachtete Schm., dass die Tumorzellen einen syncytialen Charakter besassen, indem mehrere Zellen zu einem Haufen zusammengeschmolzen waren, in welchem die Kerne noch deutlich gefärbt erschienen, wo aber das Protoplasma der einzelnen sich nicht mehr abgrenzen liess.

Häufig sah er auch in frischen Thromben regressive Metamorphosen der Krebszellen; denn die epithelialen Einschlüsse zeigten sich in den noch körnig hyalinen Thromben bei weitem umfänglicher und zahlreicher als in den organisierten. In letzteren befanden sich oft eine bis mehrere Höhlen, die nur unvollkommen von Krebszellen ausgefüllt waren und auch diese wiesen eine deutliche Nekrose auf. Eine solche sah er auch öfterts an festgefügten Gruppen von Epithelzellen.

Ferner beobachtete Schm. häufig, dass weisse Blutelemente und hauptsächlich Leukocyten sich zwischen den Krebszellen einfinden wie auch in dieselben vordringen.

Befanden sich die Tumorzellen in der Mitte des Thrombus oder wenigstens so, dass sie die Gefässwände nicht berührten, so zeigte sich in den organisierten Embolieen, dass die Fibroblasten, die hier besonders eine kolossale Anzahl aufwiesen, sich in koncentrischer Schichtung um die Epithelhaufen herumgelegt hatten.

Ausserdem fand Schm. Protoplasmahaufen ganz ohne Kerne, die nur von zerfallenen Krebszellen herrühren konnten.

Alle diese Momente sprechen nach der Meinung Schmidt's für einen Untergang des Tumors und zwar während der Organisation. Doch ist er der festen Ueberzeugung, dass der Tumor auch aus dem bindegewebigen Thrombus herauswachsen und so den Grund zu einem metastatischen Knoten legen kann. Ebenso kann die Gefässwand der kleinen Arterien und der Kapillaren dem Wachstum der Krebszellen ein zu grosses Hindernis entgegensetzen, sodass diese in den Gefässen weiterwachsen und sogar bis in die Venen gelangen können. Als Einbruchspforte der Krebszellen in die Blutbahn bezeichnet Schm. den Ductus thoracicus, wo nach seiner Meinung und Beobachtung die Krebszellen auch ihre thrombotische Hülle erhalten.

Zum Schluss heisst es bei ihm kurz alles zusammenfassend:

„Beim Bestehen eines Carcinoms in einem Unterleibsorgan kommt ungeahnt häufig und meist mehrmals sich wiederholend eine Verschleppung von Krebszellen in die kleinen Lungenarterien vor. Nur ein kleiner Teil dieser verschleppten Keime erzeugt metastatische Geschwülste oder bricht durch die Arterienwand in die perivaskulären Lymphbahnen ein. Die meisten werden durch Organisation ihrer thrombotischen Hülle entweder vernichtet oder abgekapselt und trotz erhaltener Wachstumsfähigkeit unschädlich gemacht, oder sie wachsen durch den umhüllenden bindegewebigen Thrombus vorwärts in die Kapillaren und kleinen Lungenvenen und können so Anlass zur Bildung sekundärer Geschwülste im Bereich des grossen Kreislaufs geben; dies alles kann geschehen, ohne dass die Lunge makroskopisch verändert erscheint."

Aus dem Inhalt dieser Arbeit ersieht man, dass Schm. den Beweis dafür erbracht hat, dass die Carcinom-

zellen die Lungen passieren können, ohne sie zu verändern. Also wäre das Wunderbare wohl erklärt, denn man kann sich leicht denken, dass die Tumorzellen, die von einem erst beginnenden Primärherd in die Blutbahn gelangen, von dem noch verhältnismässig kampffähigen Organismus zu Grunde gerichtet werden können. Schm. selbst hat oft gefunden, dass die Krebszellen, die in einen in Organisation befindlichen Thrombus eingeschlossen waren, von dem jungen Fibroblastengewebe konzentrisch eingeschlossen, abgekapselt und erdrückt wurden.

So hat auch Beneke [1]) die Vermutung ausgesprochen, dass den Krebszellen von jungem Bindegewebe ein kräftiger Widerstand entgegengesetzt werden kann, und dass sie sogar in ihrem Wachstum aufgehalten werden können. Er fand bei einem in einen Venenthrombus vordringenden Carcinom, dass die Tumorzellen plötzlich mitten im jungen Organisationsgewebe aufhörten. Auch sah er bei demselben Fall, dass die neuen epithelialen Elemente wohl in die Adventitia einer in der Nähe liegenden Arterie hineingewuchert waren, aber nicht in die Media sich hatten einbohren können. Als Ursache hierfür erklärt er die physiologische Spannung, welche dem Krebs den Eintritt erschwerte, da die Annahme, dass das Carcinom etwa gerade erst bis in die Media herausgerückt gewesen sei, als der Tod erfolgte, wegen seiner starken Entwickelung in der Nachbarschaft ausgeschlossen erscheint.

Sehr ähnliche Verhältnisse fand auch ich bei meinen Untersuchungen. Leider kann ich unter ca. 10 Fällen nur einen einzigen für diese Untersuchungen als geeignet bezeichnen, da bei den andern von ihrem Primärherd aus entweder noch gar keine Metastasen auf dem Blutwege ausgebildet waren, oder bei denen die Lungen, wie es bei zweien der Fall war, infolge allzugrosser allgemeiner Carcinose ganz voll von multiplen oft taubeneigrossen secundären Tumoren waren.

[1]) R. Beneke: Die Ursachen der Thrombusorganisation. Ziegler, Beiträge z. patholog. Anatomie. Bd. 7. Anm. 7.

Zum besseren Verständnis der Verhältnisse will ich den makroskopischen Sektionsbefund, soweit er von Interesse ist, mitteilen:

Ca. 60 Jahre alter Mann, kräftig gebaut, mit hochgradigem Ikterus. Beide untern Extremitäten stark geschwollen, Bauch etwas aufgetrieben, leicht schwappend. An den untern Extremitäten mehrfach kleinste Hautblutungen.

Die Gallenblasengegend ist fest mit dem Quercolon verwachsen. Nach Lösung der Verwachsungen kommt man auf den Pylorus und das Duodenum, die ebenfalls fest mit der Leber verlötet sind. Die Gallenblasengegend nimmt ein kleiner apfelgrosser Tumor ein, der mit kleineren in der Leber zur Entwickelung gekommen und diese deformierenden Tumoren in unmittelbarem Zusammenhang zu stehen scheint.

Rechte Lunge ist frei beweglich, linke Lunge im untern Lappen fest mit dem Zwerchfell und der Brustwand verwachsen.

Muskulatur des linken Ventrikels sehr schlaff. An der Mitralklappe am Schliessungsrande viel zusammenhängende, graugelbliche, warzenförmige Excrescenzen; z. T. erstrecken sich dieselben auch auf die Chordae tendineae, dieselben mantelförmig umscheidend. Aortenklappen frei. Coronararterien leicht arteriosklerotisch. An der Abgangsstelle des Ramus abscend. arteriae coronariae ventriculi simistri findet sich ein das Lumen vollständig verschliessender Pfropf, der fest eingekeilt ist, sich jedoch mit der Pinzette leicht herausholen lässt. Die Muskulatur der vorderen Wand des linken Ventrikels ist in ausgedehntem Masse graugelb, ikterisch verfärbt, dabei eingesunken, die Umgebung dieser Partieen hyperämisch. Auch auf den rechten Papillarmuskel erstreckt sich dieser Prozess. In der rechten vorderen Ventrikelwand ist nur ein kleiner Bezirk in dieser Weise ergriffen. Herzohren frei von Thromben.

Lungen im ganzen sehr hyperämisch und ödematös, dunkel graurot. In beiden Arterienstämmen finden sich der Wand fest anhaftende, graugelbliche, festtrockene Thromben, an die sich in die mittleren Aeste hinein graurote lockere Massen ansetzen. Beim Aufschneiden der Arterien bemerkt man vielfach bis in die feinsten Aeste hinein bald locker bald fester der Wand aufsitzende graugelbliche Massen. Dieselben finden sich vornehmlich in den tiefer zum Unterlappen ziehenden Gefässen.

Linke Lunge makroskopisch frei von Tumormassen.

Rechte Lunge im Unterlappen durchsetzt von grauweissen ziemlich derben, leicht injizierten Knötchen bis zur Dicke einer Kleinfingerkuppe. Die Schleimhäute der Bronchien lebhaft gerötet. Keine bronchopneumonischen Herde.

Duodenum frei von Tumor. Schleimhaut etwas ödematös. Beim Aufschneiden der Gallengänge von der Papille aus zeigt sich der Ductus choledochus normal. Ductus hepaticus bis an den Hilus der Leber offen, weit. Ductus cysticus nicht sondierbar. Auf einem Schnitt durch die Gallenblasengegend sieht man die relativ kleine Gallenblase voll von kleinen Steinchen, zwischen denen sich schleimiger Inhalt befindet. Ihre Wand ist erheblich grauweiss, verdickt und lässt sich nicht von einer in ihrer direkten Umgebung zur Entwickelung gekommenen, grauweissen Tumormasse abgrenzen. Die letztere bildet einen apfelgrossen Knoten, der mit zahllosen andern, die das ganze Leberparenchym durchsetzen, in unmittelbarem Zusammenhang steht. Vom Leberparenchym ist nur hinten im rechten Lappen noch gut erhaltenes Parenchym geblieben. Der ganze linke wird vom Tumor eingenommen, zwischen dem noch Reste vielfach infarcierten Gewebes liegen. An der Teilungsstelle des Ductus hepaticus in seine Aeste ist dieser stark verengt und von Geschwulstmassen um- und durchwachsen. Die Oberfläche der Leber erscheint durch die Tumoren höckrig missgestaltet.

Aorta ist im ganzen frei von Arteriosklerose. In ihrer Umgebung nur wenig verfärbte Lymphdrüsen.

In der linken Vena iliaca communis befindet sich ein central fast vollständig erweichter Thrombus, der mit abgerundetem Ende bis in die Einmündungsstelle der Vena cava inferior hinaufreicht. Nach abwärts geht derselbe in die Vena femoralis und die Saphena magna hinein. In der rechten Vena femor. ebenfalls ein central erweichter Thrombus, der nach oben bis zum Ligam. Poupartii sich erstreckt.

Mikroskopischer Befund:

In der Leber, der ersten Station auf dem Verbreitungswege des Primärtumors (Gallenblasencarcinom) erscheinen die diffusen grauen Knötchen als grössere und auch kleinere Carcinomherde, die im Centrum oft eine deutliche wenn auch geringe Nekrose aufweisen. Die kleineren und kleinsten Tumoren finden sich um die Leberkapillaren herum, wie auch oft in dieselben noch kleine Epithelverbände eingeschlossen sind. Die Art der Zellen ist die des Cylinderepithels mit grossem Protoplasma und deutlich bläschenförmigem Kern. Die Structur ist specifisch alveolär.

Die Stellen der Leber, die makroskopisch keine Veränderungen aufweisen, zeigen auch ausser geringer Bindegewebshyperplasie nichts Bemerkenswertes.

Ganz sonderbar verhalten sich die Lymphdrüsen, soweit sie zu mikroskopischer Untersuchung gelangt sind. Die Drüsen längs der Aorta, die makroskopisch nur geringe Verhärtungen aufweisen, erscheinen im mikroskopischen Bilde zum grossen Teil ganz unverändert. Nur bei einzelnen zeigen sich Herde, die Tumorzellen in sich enthalten, welche aber fast vollständig nekrotisch sind; nur hin und wieder sieht man Verbände von 4—5 Zellen. Andere zeigen wiederum nur einen Herd, der gar keine Geschwulstzellen mit gut färbbaren Kernen mehr aufweist, sondern sich nur durch schollige Massen auszeichnet.

Die peribronchialen Lymphdrüsen sind wenigstens partiell fast alle mit carcinomatösen Einlagerungen aus-

gestattet, die auch im Centrum gewöhnlich eine grosse Nekrose aufweisen.

Bevor ich die Beschreibung der Lunge gebe, will ich zur Erleichterung die Färbemethode meiner Präparate, die ich zur ganzen Arbeit verwandt habe, angeben. Die Kernfärbung nahm ich mit Weigertschem Eisenhämatoxylin vor, wodurch die Kerne ein vollständig schwarzes Aussehen erhielten. Mit darauffolgendem „van Gieson" (Säurefuchsin-Pikrinsäure) tingierte sich dass Bindegewebe hochrot, während das Protoplasma der Zellen eine deutliche Braunfärbung erhielt, sodass sich stets drei scharf von einander zu trennende Farben dem beobachtenden Auge darboten.

Im Lungenparenchym erscheinen nun die grauröthlichen Knoten als richtige Tumormassen, die, wenn sie nur sehr klein sind, die Alveolen einschichtig austapezieren, wenn sie grösser sind, eine deutliche alveoläre Structur ähnlich der in der Leber aufweisen. Der Bau der Zellen ist auch ähnlich der des Primärtumors: grosses Protoplasma mit grossem bläschenförmigem Kern. Auch die grössten Metastasen zeigen wohl einen kolossalen Zellenreichtum, aber im Innern nur eine verhältnismässig geringe Nekrose.

An der Peripherie des Tumors beobachtet man öfters Zellen, die einen grösseren Umfang als die gewöhnlichen Krebszellen besitzen. Auch haben diese oft 4—5 Kerne. Meiner Ansicht nach handelt es sich hier um Riesenzellen progressiven Charakters, wie ich sie noch später beschreiben werde. Ihren Ursprung haben sie daher, dass bei dem überstürzten Wachstum der Krebszellen das Protoplasma bei der Mitose nicht zur Teilung gelangt ist, und dass nur der Kern sich geteilt hat.

Ausserdem finden sich in der Lunge auf ganze Strecken hin die Bronchien und Alveolen ausgefüllt mit Eiterkörperchen, sodass man wohl von einer Bronchopneumonie sprechen kann.

Bei der Untersuchung der Thromben in den Arterien stellt sich heraus, dass diese ein sehr verschiedenes Alter haben und zum grössten Teil in den Gefässen von mittlerem Durchmesser sitzen. Nur hin und wieder finden sich auch in den kleinsten Arterien und Kapillaren kleine nicht das ganze Gefässlumen ausfüllende Embolieen.

Einige der Thromben sind schon stark organisiert, indem sich in Ihnen deutliche Lücken zeigen, die ausgefüllt sind mit roten Blutkörperchen. Bei andern hat die Organisation gerade begonnen, da sich von der Gefässwand her die ersten langgestreckten Fibroblasten in die homogene Masse des Embolus hineinschieben. Andere sind noch vollständig homogen, ohne dass die Recanalisation auch nur irgendwie begonnen hätte. Man findet auch häufig in Organisation begriffene Thromben diffus durchsetzt von vielen roten Blutkörperchen, die anscheinend infolge Diapedese durch die neugebildeten Spalten in die Masse eingedrungen sind. In den ältesten dieser Thromben nun findet man häufig aber nicht regelmässig Tumorzellen von verschiedener Zahl und Form. Diese sind an einzelnen Stellen deutlich gewuchert (Fig. 1). Auf Serienschnitten lässt sich erkennen, dass sie längs des Gefässes auf eine kleine Strecke hin weiter gewachsen sind. Der Tumor weist eine deutliche alveoläre Structur auf mit fädigem, sich mit van Gieson blaufärbendem Inhalt und sehr wenig Detritusmassen. Auch liegen die Zellhaufen der Wand des Thrombus hier nicht immer fest an.

An allen andern Stellen erscheinen die Krebszellen stets an der Peripherie des Thrombus neben grossen, scholligen, braunen Haufen von Hämosiderin in Complexen von höchstens 6—8 Zellen, die fest in Thrombusmasse eingekeilt und rings umgeben von Bindegewebe sitzen (Fig. 2).

Ferner findet man oft nur erkennbar auf Serienschnitten kleine Epithelhaufen, die scheinbar etwas gewuchert sind, deren Zellen aber nur sehr klein und

kümmerlich erscheinen im Verhältnis zu denen, die im Lungenparenchym sich befinden.

In einer Arterie, die ganz mit roten Blutkörperchen ausgefüllt ist und in der ein kleiner Embolus sitzt, erscheint mitten im Blute ein verhältnismässig grosser Herd von schollig gequollener Masse und undeutlicher Färbung. Ringsum diesen scheinbar nekrotischen Gewebskomplex sieht man schwarz gefärbte Punkte, die man wohl für die Kerne von Zellen halten könnte.

Das ganze Bild macht den Eindruck eines in Bildung begriffenen Gefässes, da die im Kreise herumliegenden Zellen das Aussehen von Endothelien besitzen.

Es findet sich dann noch scheinbar totes Gewebe fest eingeschlossen in Thromben. Die Organisation derselben ist vollständig im Gange, während die Fibroblasten gerade an dieser Stelle des toten Gewebes noch nicht vorgedrungen sind und auch das Ganze den Eindruck von Zellen macht, die nicht mehr von einander zu trennen sind. Auch kann man mit sehr starker Vergrösserung an Stelle der Kerne kleinere granulierte Herdchen erkennen.

Gleichsam Vorstufen zu den oben besprochenen Erscheinungen glaube ich auch beobachtet zu haben. Es handelt sich hier um Komplexe, die noch von ganz deutlichen Krebszellen eingenommen sind (Fig. 3).

Daneben zeigen sich aber auch schollig gequollene Zellen mit granuliertem Kernzerfall.

Ueberhaupt glaube ich mehrfach Komplexe in Thromben für degenerierte Haufen von Epithelzellen halten zu können, wenngleich sich das auch nicht immer genau beweisen lässt.

Ueberall aber in den carzinomatösen Einlagerungen der Thromben findet man nun wie auch zwischen den Carcinomzellen stets eine Anzahl weisser Blutelemente, die sowohl zwischen als auch in den Epithelzellen sitzen.

Es handelt sich also hier um ein Carcinom der Gallenblase mit multiplen Sekundärknoten in der Leber. Die Metastasen sind zum grossen Teil auf dem Lymphwege zustande gekommen, da die Lymphdrüsen, die ich erreichen und untersuchen konnte, fast alle, wenn auch in geringem Grade carcinomatös entartet waren. Auch glaube ich, dass die kleinen metastatischen Knoten im Parenchym der rechten Lunge alle auf dem Lymphwege entstanden sind. Denn die Annahme, dass die Krebsknoten in der Lunge aus den Tumorzellen, wie sie sich in den Thromben fanden, herausgewachsen sind, halte ich für ausgeschlossen. Niemals sah ich, dass die Epithelzellen die Gefässwand durchbrachen, trotzdem sie auch immer an der Peripherie lagen. Auch befanden sich die kleinen Tumoren des Lungenparenchyms niemals in der Nachbarschaft der von Thrombusmassen eingeschlossenen Epithelzellen.

Was nun die Thromben anbetrifft, so sind sie, wie ich schon erwähnt habe, verschiedenen Alters, und ich glaube nicht zu irren, wenn ich behaupte, dass sie verschiedenen Ursprung haben. Dass es nicht autochthone Thromben sind, beweist die auffallende Thatsache, dass sie sehr häufig auf Teilungsstellen einer Arterie sitzen und dass die jüngsten von ihnen oft mit der Gefässwand nur in lockerer oder gar keiner Berührung stehen.

Diese Emboli der Lunge können herstammen 1) aus den Gefässen der Leber und 2) können sie losgerissene Stücke des Thrombus aus der V. ilaca sinistra oder devtra sein, dessen Aetiologie man wohl aus der pathologischen Veränderung des Herzens erklären kann. Und zwar halte ich die Thromben der grösseren Gefässe, die auch jüngeren Datums sind, für auf die letztere Art entstanden, da sie niemals irgend etwas von epithelialen Einschlüssen enthalten.

Stellen wir nun die Untersuchungen von Schmidt denen von mir gegenüber, so kann ich bei dem einen Fall, den ich untersucht habe — leider ist mir in der kurzen

Zeit, die mir zu meiner Arbeit zur Verfügung steht, kein gleicher Fall zur Beobachtung gekommen — nicht konstatieren, dass die Metastasierung der Lungenarterien auf dem Wege des Duct. thoracicus zustande gekommen ist; denn die Emboli, die Carcinomzellen enthielten, waren alle zu gross, als dass sie den unveränderten Duct. thoracicus hätten passieren können. Es ist ja möglich, dass die kleinen Thromben, nachdem sie doch den Milchbrustgang passiert hatten, in den grossen Venen durch Blutgerinnung sich vergrössert haben. Jedoch habe ich darüber keine Beobachtungen anstellen können. Schmidt hat jedenfalls die Tumorzellen in den kleinen und kleinsten Arterien gefunden, was eher für einen Durchgang der Epithelzellen durch das Hauptlymphgefäss sprechen würde.

Dass der Duct. thoracicus bei embolischen Verlagerungen von Carcinommassen aus den Unterleibsorganen in die Lungengefässe eine grosse Rolle spielt, ersieht man, abgesehen von den Beobachtungen Schmidt's, aus der Arbeit von Winkler.[1]) In Fällen, wo der Kanal durch Carcinommassen verlegt war, fanden sich infolge Passagehinderung die Lungen häufiger frei von Tumor als bei denen, wo er durch Geschwulstmassen nicht thrombosiert war. Auch schreibt Schwedenberg[2]) am Schlusse seiner Arbeit folgendermassen: „Gleichgültig aber, ob der Ductus carcinomatös verändert ist oder nicht, stellt er den Hauptweg dar, auf dem die Krebszellen von der Bauch- nach der Brusthöhle gelangen.“ Denn nach seiner Meinung ist die Weiterverbreitung von Carcinose durch die Verlegung des Ductus nur eine bedingt behinderte, da die Verlegung eine ganz allmähliche ist und während dieser Zeit unzählige Tumorzellen in den Lungenkreislauf gelangen können. Dann aber, was auch Winkler behauptet, bilden sich bald nach Verstopfung des Haupt-

[1]) Winkler: Virchows Archiv Bd. 151. pg. 195.

[2]) Th. Schwedenberg: Ueber die Carcinose d. Duct. thor. Virchows Archiv Bd. 181. pg. 295.

lymphgefässes Collateralen aus, durch die dann die Lymphe abfliesst.

Bei dem von mir beobachteten Falle glaube ich nun nicht zu irren, wenn ich annehme, dass die Tumorzellen aus der Leber direkt in die Venen gelangt sind, da ich selbst derartige Beobachtungen gemacht habe, und dass sie auch hier ihre umhüllende Thrombose erhalten haben. Dass Carcinomzellen direkt in die Blutbahn einbrechen können, ist auch nach Goldmann,[1]) Weigert und Pollack[2]) wie auch andern eine bekannte Thatsache. Wenn nun in den Lungenarterien trotzdem nicht so häufig Tumorzellen sich auffinden liessen, so hat das einen andern Grund, auf den ich noch später zu sprechen kommen werde.

Ganz frische Krebsembolieen in den Lungenarterien habe ich im Gegensatz zu Schmidt nicht beobachten können. Darin aber stimme ich trotzdem vollständig überein, dass in den älteren Thromben Epithelzellen zu Grunde gegangen sein müssen. Denn mit einer Ausnahme beobachtete ich stets nur ganz geringe Zellkomplexe, und auch diese zeigten im Verhältnis zu den Tumorzellen im Lungenparenchym ein ganz kümmerliches Aussehen.

Nur an einer eben erwähnten Stelle fand ich, dass die Krebszellen deutlich stark gewuchert waren (Fig. 1). Sie bildeten hier deutliche Alveolen mit nekrotischem und sich blaufärbendem anscheinend schleimigem Inhalt.

Diese meine Beobachtung halte ich der von Schmidt ähnlich. Denn wie er beobachtete auch ich, dass die Krebszellen weiterwachsen können, ohne je die Gefässwand zu durchbrechen. Nach seinen Untersuchungen sollen die Epithelzellen durch die ganze Lunge in den grossen Kreislauf längs der kleinen Arterien, Kapillaren und

---

[1]) Goldmann. Anatom. Untersuchungen über die Verbreitungsweise bösartiger Geschwülste. Beitrage z. klinischen Chirurg. Bd. 18.

[2]) Weigert und Pollack zit. nach Schmidt.

Venen hineinwachsen können. Diese Behauptung würden auch meine Untersuchungen zulassen. Denn ich fand, dass die im Thrombus gewucherten Krebszellen auf Serienschnitten sich eine ganze Strecke hin verfolgen liessen, ohne die Gefässwand irgendwie zu durchbrechen.

Viel häufiger fand ich, dass die Tumorzellen ein deutliches Wachstum kaum aufwiesen. In sehr stark organisierten Thromben liessen sich dann nur kleine Zellkomplexe entdecken. Nach dem Alter der umgebenden Hülle, mit der die Epithelzellen hineingeschwemmt waren, das sich wohl aus der Stärke der eingetretenen Recanalisation schätzen lässt, müssten die Krebszellen doch sicher ein grösseres Wachstum gezeigt haben. Hier hatten die Zellen aber kaum ein Lumen gebildet, auch fanden sich keinerlei Mitosen darin. Ausserdem wiesen die Zellen, wie schon erwähnt, oft nur ein geringes Protoplasma auf, sodass man sie als Carcinomzellen erst mit stärkerer Vergrösserung erkennen konnte.

Fragt man nun nach der Ursache dieser Erscheinung, so könnte man an zwei Umstände dabei denken. Es könnte 1) an der Krebszelle selbst und 2) an der Umgebung des Tumors liegen. Das erstere schliesst sich von selbst aus, da die ausserordentliche Wachstumstendenz maligner Tumoren bekannt ist. Es kann also die Ursache nur an der Umgebung des Tumors zu suchen sein. Hier würde ich nun dem jungen Bindegewebe das Verdienst zumessen, die Krebszellen in Schach gehalten zu haben. Denn diese eben in Bildung begriffenen Zellen haben sich mit der Kraft der embryonalen Gewebselemente auf den Reiz der Krebszellen hin, die hier gewissermassen wie Fremdkörper gewirkt haben müssen, wie ein Ring in konzentrischer Schichtung herumgelegt. Ich möchte mich also den Ausführungen von Schmidt und Beneke anschliessen, indem ich hier den Beweis erbracht zu haben glaube, dass die jungen Fibroblasten imstande sein können, dem progressiven Wachstum von Krebszellen Einhalt zu tun. Da nun aber die Geschwulstzellen nicht

immer vollständig zu Grunde gegangen sind, sondern oft eine wenn auch geringe Wucherung zeigen, so stimme ich der Meinung Schmidts auch zu, dass die Tumorzellen hier im Thrombus auf sehr lange Zeit hin festgehalten werden können. Werden die Krebszellen später einmal frei, so ist es nicht ausgeschlossen, dass sie dann die solange in Schranken gehaltene Wachstumsenergie betätigen und noch nach vielen Jahren Carcinommetastasen hervorrufen. So liessen sich vielleicht auch die peripheren Spätrecidive nach Krebsoperationen erklären.

Dass das Carcinom immer als Stützsubstanz ein bindegewebiges Gerüst ausbildet, ist wohl eine bekannte Tatsache. Nichtsdestoweniger haben Arbeiten von Meinel [1]) und Scheel [2]) bei Magen- und Mammacarcinom eine starke Entwickelung von elastischen Fasern beschrieben. Letzterer bezeichnet diesen Befund auch als Reaktion des Gewebes, hervorgerufen durch den Reiz des Tumors. Ich kann mich nicht enthalten, die Vermutung auszusprechen, dass diese Proliferation von elastischen Fasern event. auch ein spontaner Heilungsvorgang ist.

Auch schon in vollständigem Untergang begriffene Krebszellenhaufen konnte ich oft deutlich wahrnehmen. So zeigt Fig. 3 einen Herd, indem noch einige Kerne von Krebszellen sich deutlich haben färben lassen, andere dagegen zeigen nur bei stärkerer Vergrösserung einen kleinen, feinkörnigen, etwas dunkler als die Umgebung gefärbten Herd, den man wohl für den zu Grunde gegangenen Kern ansprechen kann. Das Protoplasma dieser Zellen sieht gequollen und grossschollig aus. Das Ganze macht den Eindruck eines in vollständigem Zerfall begriffenen Epithelhaufens. Ich möchte dieses Bild, das hier zur Darstellung gebracht ist (Fig. 3), als ein der Abbildung 7 des Schmidtschen Werkes homologes halten.

---

[1]) Meinel, Münchener med. Wochenschrift 1902, No. 9.

[2]) Scheel. Ziegler, Beiträge zur path. Anatomie etc. Bd. 39. H. 1.

Die Beobachtung Schm.'s, dass bei Nekrosen von Tumorelementen auch eine gewisse Leukocytose sich einstellt, habe auch ich gemacht. So bemerkte ich bei den stark gewucherten Krebszellenhaufen, dass die weissen Blutelemente sowohl in die der Nekrose verfallenen Zellen vorgedrungen waren, als auch in den gesunden Epithelzellen selbst sitzen. Auch beobachtete ich meistens nur Zellen mit mehreren Kernen, also polynucleäre Leukocyten. Man muss ihnen, glaube ich, hier dieselbe Wirkung zuschreiben wie bei einer Entzündung. Sie finden sich hauptsächlich nur überall da, wo wirklich nekrotisches Gewebe vorhanden ist. Indem sie nun hier ihre phagocytäre Eigenschaft entwickeln, tragen sie ebenso wie bei der Entzündung zur Resorbtion des toten Materials bei.

Ich komme jetzt zu einer Beobachtung, die ich bei Schmidt nicht gefunden habe. Es handelte sich um einen an der Peripherie des Thrombus befindlichen kleinen Herd, der mir bei der Untersuchung des Präparats zuerst entgangen war. Erst bei wiederholter Beobachtung bot sich mir eine Stelle dar, die sich von der Umgebung ziemlich scharf abhob. Es handelte sich um einen Embolus, der erst jüngeren Datums war, und bei dem die Organisation gerade eben begonnen hatte. Es zeigte sich an der betreffenden Stelle ein Herd, in den die jungen Fibroblasten nicht vorgedrungen waren. Bei stärkerer Vergrösserung liess sich auch deutlich wahrnehmen, dass der Herd aus grossen gequollenen Elementen bestand, die man am ehesten mit den schon erwähnten in Zerfall begriffenen Epithelien vergleichen konnte. Auch die letzten Reste der nekrotischen Kerne zeigten sich. Sie liessen sich als kleine, fein granulierte, oft auch auseinander gesprengte Herde erkennen, die nur eine ganz schwache Färbung angenommen hatten. Das Protoplasma sah grossschollig aus, liess sich nicht mehr abgrenzen und war reichlich durchsetzt mit weissen Blutelementen.

Ich glaube nicht zu irren, wenn ich hier annehme, dass es sich um ursprüngliche Krebszellen gehandelt hat.

Auch bin ich nicht der Ansicht, dass hier, wie es sich auf den darauffolgenden Serienschnitten feststellen liess, das junge Bindegewebe die Geschwulstzellen erdrückt hatte. Dazu war die Organisation im Thrombus noch viel zu wenig weit vorgeschritten. Hier lag die Ursache der vollständigen Nekrose darin, dass die tote Thrombusmasse die Epithelzellen vollständig eingehüllt und von jeder Blutzufuhr abgeschnitten hatte. Gewiss haben die Carcinomelemente wohl noch eine geraume Zeit dem Vordringen des organisierenden Bindegewebes einen gewissen Widerstand entgegengesetzt, da man nur an einer Stelle einen ganz feinen kurzen Bindegewebszug in den Herd sich hineinerstrecken sieht. Die Krebszellen müssen hier gewissermassen verhungern und infolgedessen zu Grunde gehen.

Eine feststehende Tatsache ist es sicher, dass maligne Geschwulstzellen vom Primärherd losgerissen durch die Lungen in den grossen Kreislauf gelangen können, ohne letztere in irgend einer Weise zu verändern. Die drei schon oben erwähnten Beobachtungen Zahns, der am Schluss seiner Arbeit die Durchlässigkeit der Lunge für Tumorzellen auf Circulations- und Structurverhältnisse schiebt, die von Schmidt, von v. Recklinghausen und von E. Kaufmann beweisen dieses zur Genüge.

Die neuere Literatur setzt diese Tatsache sogar als bekannt voraus. So drückt sich Lubarsch [1]) dahin aus, das Krebsmassen durch den Duct. thoracicus in die Lungen gelangen, ohne jedoch hier oder auch in andern Organen Metastasen hervorzurufen. Ferner heisst es in der schon erwähnten Arbeit von Schwedenberg pg. 337: „Entweder auf retrogradem Lymphwege oder — und das ist häufiger — durch das rechte Herz wandern die Tumorelemente in die Lungen, die sie passieren, meistens ohne hier secundäre Geschwülste zu bilden.

Wenn man nun den Beweis für diese Tatsache, wie Schm. ihn in seinen 15 Fällen erbringt und wie auch

[1]) Lubarsch. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie.

ich an der Hand des einen bestätigen zu können glaube, nicht unterschätzen darf, so steht dieser Meinung doch die moderne Anschauung gegenüber, dass man nicht allein die eventuelle Zerstörung von Geschwulstelementen der mikroskopisch sichtbaren Tätigkeit des Organismus zurechnen soll. Vielmehr herrscht die Ueberzeugung, dass der Körper durch eigene Hilfsmittel (Antitoxine), die er im Blute ausbildet, sich einen kräftigen Schutz gegen die Geschwulstzellen, die doch eigentlich für den Organismus eine Art Fremdkörper darstellen, schafft. Viel eher ist es auch dann zu verstehen, dass oft bei schon verhältnismässig grossen Primärcarcinomen nur in der allernächsten Umgebung sich kleinere Impfmetastasen finden, während doch die Zellen der malignen Geschwülste den Weg in die Blutbahn durch die Venen schon längst gefunden haben müssen. So schreibt auch Goldmann [1]): „Wir vermögen nur Vermutungen über die Ursache der Erscheinung aufzustellen, dass trotz ausgiebiger Beteiligung des Venensystems der bösartigen Neubildung allgemeine Metastasen fehlen.“ Auch die Tatsache, dass die Lungen, die doch in ihrem Kapillarsystem zuerst alle corpusculären Elemente aufhalten, bei verhältnismässig grossem Primärtumor noch keine pathologischen Veränderungen aufweisen, liesse sich dadurch leichter erklären.

Einen Beweis für die Ausbildung von Schutzstoffen gegen den Krebs kann ich leider aus eigenen Beobachtungen nicht erbringen, da ich selbst keine experimentellen Untersuchungen angestellt habe. Jedoch bietet die Literatur eine Menge von Beispielen.

So handelte es sich bei Schuchard [1]) um ein Magencarcinom mit vielen auf dem Peritoneum parietale ausgestreuten grauen Knötchen. Nach der Operation genas Patient und kam infolge Todes an einer Pleuritis $2^1/_2$ Jahre später zur Sektion. Alle carcinomatösen Erscheinungen

[1]) Goldmann cf. pg. 40.

[2]) Schuchardt: Centralblatt für Gynäkologie. 1901. pg. 664.

waren verschwunden. Im Anschluss an diesen Bericht schreibt er:

„Ich bin überzeugt, dass Aehnliches öfters vorkommt; denn bei der Unvollkommenheit unserer chirurgischen Massnahmen müssen wir wohl in den meisten Fällen annehmen, dass bereits über das uns zugängliche Gebiet hinaus eine Dissemination von Keimen stattgefunden hat, und wenn trotzdem oft eine Dauerheilung eintritt, so müssen diese Keime zu Grunde gegangen sein. Jedenfalls sollten wir mit der Möglichkeit rechnen, dass bei den von uns erreichten Krebsheilungen noch unbekannte Faktoren im Spiele sind.“

So berichten auch Petersen und Colmers[1]) über einen sehr eigentümlichen Fall. Es handelte sich um ein Pyloruscarcinom, das Metastasen in den Lymphdrüsen, an den Curvaturen, am Ligam. gastroduodenale und am Pankreaskopf gemacht hatte. Letztere konnten nicht alle entfernt werden. Die Knötchen hatten alle gleiche Beschaffenheit, und es zeigten sich die herausgenommenen als krebsig. Trotzdem genas die Patientin. Nach ca. $2^1/_2$ Jahren fand sich bei der Operation einer incarcerierten Nabelhernie, dass diese zurückgelassenen Knötchen alle verschwunden waren. Nach $^1/_2$ Jahr starb die Patientin an einem Ileus. Bei der Sektion fand sich keine Spur von Recidiv an der betreffenden Stelle. Es waren nur 2 Carcinommetastasen vorhanden, eine im Centrum eines walnussgrossen Uterusmyoms, die andere ca. haselnussgrosse in der Submucosa und Muscularis der Flexur. Letztere hatte den Ileus bedingt.

Petersen ist der Meinung, dass die Carcinomzellen, die zuerst vom Primärherd sich loslösen, zu Grunde gehen und erst dann, wenn das betreffende Organ durch die Zerfallsmassen des Krebses für die neue Aussaat genügend gedüngt und vorbereitet ist, sich die neuen

---

[1]) Petersen u. Colmers. Beiträge zur klinischen Chirurgie. Bd. 32, 34 und 43.

Metastasen ansiedeln und weiter wuchern. Deshalb sind nach seiner Meinung die frühzeitigen Operationen auch so häufig von sehr gutem Erfolge begleitet. Denn die Exstirpation des Primärherdes soll hemmend einwirken auf die Metastasenbildung 1) infolge Aufhebung der Schwächung des Körpers durch die Toxine und 2) infolge Aufhebung der vom Primärtumor ausgehenden Nachschübe und Reize.

In der ersten Arbeit heisst es wörtlich:

„Es ist immerhin möglich, dass der von der Mehrzahl der Krebszellen und Krebstoxine befreite Körper sich zu energischem Widerstand aufrafft und damit den Sieg über den Rest der Feinde davonträgt."

Daselbst spricht er pg. 651:

„Die letzten Jahre haben nun eine Reihe der überraschendsten Entdeckungen gebracht über die wunderbaren Schutzkräfte, die den Organismus nicht nur gegen pathogene Parasiten, sondern auch gegen fremde Zellarten zur Verfügung stehen. Nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse ist es daher mindestens ebenso berechtigt an die Möglichkeit eines Anti-Zellen-Serums beim Carcinom zu glauben wie an die Möglichkeit eines Antiparasitenserums."

Aehnliche Fälle finden wir auch bei Senger [1]) erwähnt, der bei der Aetiologie der Geschwülste der Reizwirkung eine grosse Rolle zuschiebt. Er erwähnt zwei Fälle, von denen der erste allerdings ohne miskroskopische Untersuchung jedoch nach sicherer klinischer Diagnose auf Carcinom hinsichtlich der primären Geschwulst wie auch der secundär ergriffenen Lymphdrüsen innerhalb kurzer Zeit zurückging. Beim zweiten Fall handelte es sich um einen Wangenschleimhautkrebs, hervorgerufen durch chronisch mechanischen Reiz (Zahnstumpf). Nach Entfernung des Zahnes wurde die eine Hälfte der

[1]) E. Senger. Ueber die spontane Heilbarkeit des Carc. Chirurgenkongress 1894. Verhandlungen.

Geschwulst exstirpiert und erwies sich dann auch mikroskopisch deutlich carcinomatös. Die andere Hälfte der Geschwulst wie auch die geschwollenen Lymphdrüsen gingen spontan in kurzer Zeit zurück. Im Anschluss an diese Ausführungen lesen wir pg. 176:

„Mag nun dieses Irritament in Verbindung mit einem tierischen oder pflanzlichen Parasiten oder sonst einem Gebilde stehen, so können wir uns bei der obigen Auffassung nur vorstellen, dass zwar das Krebsgift — um es kurz so zu bezeichnen — in so geringen Dosen in dem obigen Tumor vorhanden gewesen sei, dass nach Entfernung des Reizes und des aussen befindlichen Hauptinfektionsherdes die lebenden Zellen noch kräftig genug gewesen seien, eine Restitution, eine Heilung zu bewirken. Bei älteren bösartigen Krebsen dagegen muss das Gift in einer der Zellen sich stets aufs neue bilden, und die Zellen haben keine reaktive Kraft mehr, sich erfolgreich zu wehren.“ Ein ähnliches Verhältnis besteht ja bekanntlich bei der Tuberculose, bei der Syphilis etc., und es würde sich zwanglos aus den reaktionskräftigen Zellen der Jugend erklären, weshalb der Krebs vorzugsweise eine Krankheit des an Kraft abnehmenden Alters ist.“

Auch Lubarsch [1]) ist der Ansicht Petersens, dass die ersten Metastasen zu Grunde gehen und erst die häufiger nachfolgenden zur Ansiedlung kämen. Er schreibt folgendermassen:

„Ich habe die Ansicht, die freilich nur schwer zu beweisen ist, dass wenigstens für gewöhnlich, bevor es in irgend einem Organ zur Ausbildung metastatischer Knoten kommen kann, wiederholt zahlreiche Zellen verschleppt werden müssen, von denen ein grosser Teil zu Grunde geht.“

---

[1]) Lubarsch: Lehrbuch der allgem. Pathologie. Kp. Metastase. Lubarsch: Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. pg. 304.

Auch hält er es für richtig, dass die Ausdrücke „Metastase und Embolie“ scharf auseinandergehalten werden müssten, weil die Verschleppung und Festsetzung irgend welcher in die Blut- oder Lymphbahn gelangter Bestandteile (Embolie) keineswegs zur Metastase, „dem Auftreten eines neuen gleichartigen Krankheitsherdes an einem von dem ersten Herde entfernt gelegenen Orte“ führe und ferner die Metastase meistens aber keineswegs ausschliesslich auf dem Wege der Embolie erfolge.

Auch Borrmann [1]) hat eine fast gleiche Ansicht über die Metastase. Er schreibt: „Die Metastasen werden zunächst nur einzeln auftreten, und ich möchte annehmen, dass für ihr Wachstum und das Zustandekommen weiterer Metastasen weniger die erhöhte Proliferationstätigkeit der Tumorelemente selbst als vielmehr die durch den fortbestehenden und sich vergrössernden Primärtumor bedingte fortschreitende Schädigung des Gesamtorganismus verantwortlich zu machen ist.“

Aehnliche Fälle wie Petersen und Senger hat auch Lomer [2]) beobachtet. Bei einer Operation wegen markig weichen Carcinoms der Portio und Vagina wollte er schon die Operation abbrechen, da der Tumor zu ausgedehnt war. Wegen allzustarker Blutung musste er jedoch weiter operieren. Eine Wärmeflasche hatte gleich post operationem zufällig eine grosse Brandwunde hervorgerufen. Die Patientin genas und wurde vollständig gesund, trotzdem nur im kranken Gebiet operiert wurde und Carcinomgewebe zurückgelassen war.

Mikroskopische Präparate existieren von der Untersuchung leider nicht, doch ist L. der festen Ueberzeugung, dass es nur ein Carcinom gewesen sein kann.

Bei einem weiteren Fall handelte es sich um einen sicher mikroskopisch diagnosticierten Krebs. Wiederum war die Operation von einer sehr starken Blutung be-

[1]) Borrmann zt. nach Petersen.

[2]) Lomer: Zur Frage der Heilbarkeit des Carcinoms. Zeitschrift für Geburtshilfe u. Gynäk. Bd. 50. H. 2.

gleitet. Ttrotzdem durchaus nicht im Gesunden operiert war, wurde die Frau gesund und es zeigten sich noch nach 7 Jahren 10 Monaten keine Recidive.

L. ist nun der Meinung, dass die Blutung ebenso wie die bei Fall I beobachtete zufällige Verbrennung und dann die infolgedessen später von ihm angewandte Cauterisation hinsichtlich der Recidice eine grosse Rolle spiele. Die Resorbtion, die nach einer eventuellen starken Blutung eintritt, soll vielleicht noch mit Hilfe der Stoffe, die durch die Verbrennung frei geworden sind, auch die zurückgelassenen Krebsteile zerstören. Ebenso soll das Fieber, das stets mit einer gewissen Leukocytose einhergeht, eine destruierende Wirkung auf die Geschwulstzellen ausüben. Auch hat L. versucht, im Glauben an die Antitoxine des Körpers ein Serum gegen den Krebs herzustellen, welches er dadurch hervorrief, dass er steriles Menschenepithel Tieren einimpfte und dieses Epithelserum aus dem Blute der Tiere gewann. Er glaubte nun, dass er damit einzelne positive Erfolge erzielt hat. Er ist mit Schield [1]) der Ansicht, dass ältere Menschen viel häufiger, als es der Fall zu sein scheint, krebskrank sind, ohne dass die Krankheit jedoch zum Ausbruch kommen könnte. So schreibt Schield:

„Die meisten alternden Menschen tragen zahlreiche Gewebsteile mit sich herum in der Vorbereitung begriffen, krebsig zu werden. Danach wären viele scheinbar ganz gesunde Menschen krebskrank in den allerersten Anfangsstadien der Krankheit und sterben vielleicht aus andern Gründen darüber hinweg. Es müssen also beim gesunden Menschen Schutzstoffe in Ueberfluss vorhanden sein, die solche Keime in Schranken halten.“

Nach Lomer soll die Metastase abhängen 1) von der allgemeinen Resorbtionsfähigkeit des Körpers, die gestört werden kann durch den Zerfall verschleppter Zellen in die Lymph- oder Blutbahn, wodurch wieder Stoffe hervorgerufen

[1]) Schield. zit. nach Lomer.

werden können, die die Ansiedelung der Epithelzellen erst möglich machen, 2) von besonderen anatomischen Einrichtungen und lokalen Circulationsverhältnissen. Wir lesen bei L. wörtlich in seiner Arbeit: „Wir würden im allgemeinen die Metastasenbildung dadurch zu erklären haben, dass die normale Resorbtionsfähigkeit herabgesetzt ist, und somit im Prinzip jeder pathologischen Neubildung im Organismus die Fähigkeit der Metastasierung zuschreiben müssen, falls Elemente derselben in die Blut- oder Lymphbahnen gelangen.“ An einer andern Stelle heisst es:

„Berücksichtigen wir ferner nun die Tatsache, dass durchaus nicht alle Carcinome metastasieren, obgleich sie doch stets in Lymphbahnen ihre Zellen aussenden, so erscheint es wahrscheinlicher, dass die mit der Lymphe verschleppten Zellen auch bei den Carcinomen für gewöhnlich ebenso wie andere Elemende resorbiert und zerstört werden, und dass erst dann, wenn die normale Resorbtionsfähigkeit des Körpers gestört ist, die verschleppten Zellen sich an einem bestimmten Ort ansiedeln und vermehren können.“

Experimentelle Untersuchungen über den Untergang von malignen Geschwulstzellen sind auch angestellt worden. So schreibt Sticker [1]) nach Impfversuchen an Hunden über das Resultat derselben:

„Ich habe somit zum ersten Mal durch Experimente dargetan, dass ein Krebs spontan ausheilen kann und durch weitere Experimente, dass solche spontan geheilten Tiere gegen weitere Uebertragungen unempfänglich sind, mit andern Worten, dass es auch bei der Krebskrankheit eine aktive Immunität gibt.“

Einen anderen Grund für die Rückbildung resp. für den Untergang maligner Metastasen haben verschiedene Autoren in den Riesenzellen gesehen, die man öfters in der Nähe von Krebsnestern beobachtet hat. Und zwar hat man sie hauptsächlich in der Nähe von Cancroidperlen bei Plattenepithelcarcinomen der Haut gesehen wie z. B. Becher. [2])

[1]) Sticker. Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 78, pg. 773.
[2]) Becher. Ueber Riesenzellenbildung in Cancroiden. Virchows Archiv Bd. 156, S. 62.

Dieser beweist an der Hand von 4 Beispielen, die alle Hautkrebse sind und verschieden lange Zeit zu ihrem Wachstum gebraucht haben, dass die Riesenzellen sich hauptsächlich um die Krebsperlen finden, mit langen Fortsätzen in diese eindringen und sie zerstören. Ihren Ursprung nehmen sie hauptsächlich von jungen lebenskräftigen Bindegewebs- wie auch von den Epithelzellen. Es sollen nach seiner Ansicht Bindegewebszellen mit mehreren Kernen mit solchen epithelialer Herkunft zusammenschmelzen und so die Riesenzellen bilden. In den Schlusssätzen seiner Arbeit heisst es:

„1) Die Riesenzellen an den Perlkugeln haben die Bedeutung von Fremdkörperriesenzellen und somit amöboide wie phagocytäre Eigenschaft.

2) Der durch ihr Auftreten eingeleitete Prozess kann zur völligen Organisation der Perlkugel führen, stellt also eine Art partieller spontaner Heilung dar, indem an Stelle von Krebsnestern junges Bindegewebe tritt.

4) Die Riesenzellen können sich sowohl aus Elementen bindegewebiger wie epithelialer Natur bilden.

5) Sie entstehen durch Mitose einer Zelle mit mangelnder Protoplasmateilung oder Confluenz der neugebildeten Zellen und vergrössern sich durch Vereinigung mit Elementen gleicher Herkunft.

7) Die Riesenzellen können als solche lange fortexistieren und gehen wenigstens teilweise durch fettigen Zerfall zu Grunde.“ Nach seiner Meinung ist die Riesenzellenbildung als spontane Heilung an sich bedeutungslos, aber ein Beweis für die natürlichen Heilkräfte des Körpers und das Gesetz der Zweckmässigkeit, dass alle Ursachen, die die normale Gleichgewichtslage der Teile stören, gleichzeitig Veränderungen hervorrufen, die geeignet sind, die Störungen wieder auszugleichen.“

Eine fast gleiche Beobachtung hat Schwarz [1]) in seiner Untersuchung eines papillären Epithelioms gemacht. Er sah,

[1]) Leopold Schwarz. Ueber ein Epithelioma papillare. Virchows Archiv Bd. 175, pg. 507.

wie die Plasmafortsätze der Riesenzellen sich in die Hornmassen hineingeschoben und diese zersprengt hatten. Das nachfolgende Granulations- und Bindegewebe vervollständigte diese Arbeit und brachte die Hornmassen vollständig zum Zerfall und zur Resorbtion.

„Diese Riesenzellen — so heist es pg. 523 —, welche mit ihren Protoplasmafortsätzen zwischen den Hornmassen liegen, sind die Pioniere, welche die Fremdkörper — die verhornten Massen — zuerst angreifen und die Wege den nachfolgenden Granulationszellen bahnen. Dass diese Riesenzellen wirklich zuerst die Fremdkörper angreifen, wird durch ihre Lage und ihr Verhalten zu den Hornmassen bewiesen.“

Aehnliche Fälle beobachtete auch Petersen. Er bemerkte oft, wie die Riesenzellen sich um die Krebszellenhaufen wie bei einem Kesseltreiben herumlegten und schiebt diesen daher auch phagocytäre Eigenschaft zu. Nachdem er in seiner zweiten Arbeit noch über die Antitoxine des Körpers beim Carcinom gesprochen hat, schreibt er in seinen Schlusssätzen:

1) Die Carcinomzellen stellen im biologischen Sinne eine dem Körper fremde und schädliche Zellart dar.

2) Der Körper produciert daher beim Carcinom ähnliche Schutzstoffe (Cytolysine) wie etwa nach der Einführung von fremden Blutkörperchen.

3) Neben diesen Schutzstoffen kann auch noch die Bindegewebswucherung in beschränktem Masse dem Eindringen der Carzinomzellen in den Körper entgegenwirken.

4) Je nach der Bösartigkeit des Carcinoms haben die Schutzmassnahmen des Organismus einen sehr verschiedenen Erfolg, in sehr vielen Fällen sind sie vollkommen machtlos, in anderen aber führen sie zu einem grösseren oder geringeren Untergang von Carcinomzellen, vereinzelt können sie sogar eine Ausheilung des Carcinoms herbeiführen.

5) Diese Heilungsvorgänge im Carcinom sind häufig charakterisiert durch das Auftreten von Riesenzellen. Diese

Carcinom-Riesenzellen sind von sehr verschiedener Form, Grösse und Histogenese; sie können leicht den falschen Verdacht einer das Carcinom komplizierenden Tuberculose erwecken.

6) Die zuerst von dem Primärtumor sich loslösenden und discontinuierlich in den Organismus eindringenden Zellen verfallen den Schutzkräften des Organismus am ersten. Sehr häufig gehen die ersten Metastasen eines Carcinoms zu Grunde, und es muss dann gewissermassen der Boden in der Umgebung des Carcinoms erst mit zerfallenen Carcinomzellen gedüngt werden, ehe weitere Carcinomzellen in demselben zu gedeihen vermögen.

Hierauf beruht wahrscheinlich auch der auffallende Umstand, dass das Carcinom, welches so frühzeitig und so ausgedehnt in die Blutbahn einbricht, doch so selten auf dem Blutwege sich verbreitet; es gehen die in die Blutbahn eingedrungenen Carcinomzellen in ausgedehntem Masse zu Grunde und nur unter besonderen Umständen vermögen sie zu haften und sich weiter zu verbreiten.

Petersen teilt die Riesenzellen ein in epitheliale progressiver und regressiver Natur, Bindegewebs- und Muskelriesenzellen. Die epithelialen Riesenzellen von progressivem Charakter hätten beim Untergang von Geschwulstmetastasen keine Bedeutung, da sie nur eine Folge des überstürzten Wachstums wären; die Zellen von regressiver Natur hätten ihren Ursprung daher, dass beim Untergang von Carcinommassen mehrere Epithelzellen zusammenfliessen und dass ein Carcinomalveolus, der dem Untergang geweiht ist, vorher noch Riesenzellencharakter annimmt. Die Bindegewebsriesenzellen wären die Zerstörer der Krebszellen und wären durch die lebhafte Wucherung des Bindegewebes entstanden, das unter Umständen imstande wäre, die Krebszellen zu erdrücken.

Was uns nun hauptsächlich hier interessiert, ist der Umstand, dass Petersen diesen Riesenzellen eine grosse Bedeutung beim Untergang von Geschwulstmetastasen in den Lymphdrüsen zuschreibt. So kommen wir nun auf die zweite

Frage unseres Themas: „Wie steht es mit der Vernichtung von Geschwulstelementen in den Lymphdrüsen und in der Leber?“

Dass Carcinomzellen in den Lymphdrüsen zu Grunde gehen können, haben die Fälle von Schuchardt, Petersen und Senger zur Genüge bewiesen. Trotzdem ich nun vielfach Lymphdrüsen untersucht und sogar ganze Serienschnitte angefertigt habe, ist es mir doch nicht gelungen, ähnliche Verhältnisse wie in der Lunge zu finden. Nirgends zeigte sich ein mikroskopisch zu beobachtender Herd von Epithelzellen, der event. einen Zerfall zeigte infolge des ihn umgebenden Bindegewebes. Oefters beobachtete ich aber, dass bei noch verhältnismässig kleinem noch nicht ulcerierten Primärherd die Lymphdrüsen wohl etwas gewuchert waren, ohne auch nur eine Spur von Epithelien oder Resten derselben aufzuweisen. Waren aber einmal Metastasen vorhanden, so zeigten sich auch öfters Riesenzellen wie auch bei den Metastasen im Lungenparenchym, die jedoch nicht den Langhansschen Typus aufweisen, sondern eine runde Gestalt hatten mit 4—5 Kernen. Nirgends liessen sich Zellen auffinden, die wie bei Becher, Schwarz und Petersen ca. 40 Kerne aufgewiesen hätten. Diese von mir beobachteten Riesenzellen möchte ich deshalb auch nur für epitheliale Zellen von progressivem Charakter halten.

Daher spreche ich auch die Vermutung aus, dass gerade in der Lymphe und Lymphdrüsen die von Petersen sogenannten Cytolysine hier eine Hauptrolle spielen, und dass die Vermehrung und Vergrösserung der weissen Blutelemente in den regionären Drüsen eine Bedingung für den Zerfall und Resorbtion der Carcinomzellen ist. Denn dass die regionären Lymphdrüsen auch ohne Carcinomeinlagerungen sich vergrössern können, behauptet auch Petersen Bd. 32, pg. 603.

„So schwellen z. B. die regionären Lymphdrüsen auch bei nicht ulcerierten Carcinomen oft schon zu einer Zeit an, wo sie sicher noch keine Metastasen enthalten. Wir müssen

uns wohl vorstellen, dass es sich hier um die Wirkung von Stoffwechsel und Zerfallsprodukten der Carcinomzellen handelt."

Die phagocytäre Eigenschaft der Riesenzellen wird übrigens sehr angefeindet. So halten die beiden Franzosen G. Delamare et P. Lecène [1]) nach Untersuchungen von 250 Fällen von Plattenepithelcarcinomen diese Riesenzellen nur für „Necrophajes" im Gebiete der Krebsnekrose und nicht für „Cancérophages," also auch nicht für eine Art von Spontanheilung. Ebenso ist Ribbert ein Gegner dieser Theorie. Ausserdem finden sich diese Gebilde äusserst selten. Ich selbst habe ca. 29 Fälle untersucht und sie nirgends gefunden, und auch Petersen fand sie bei einfachen Schnitten unter 300 Fällen nur 30 mal und bei Serienschnitten unter 120 Fällen nur 20 mal. Man müsste meiner Meinung nach diese Riesenzellen öfters finden wie z. B. bei der Tuberculose, um von einer Spontanheilung dabei zu sprechen.

Was nun die Leber anbetrifft, so habe ich hier wenig zu sagen. Sie scheint das Organ zu sein, welches am meisten geeignet ist, Krebsansiedelungen zustande kommen zu lassen. Trotz vielfacher Untersuchungen fand ich, dass die Kapillaren und kleinen Zweige des Pfortadersystems häufig durchwachsen waren, ohne den Geschwulstzellen den geringsten Widerstand entgegen zu setzen. Wenn auch hier ein Untergang stattfindet, so ist es meiner Meinung nach vielleicht ausschliesslich auf die Wirkung der Cytolysine zu schieben.

Zum Schluss möchte ich noch eine Arbeit von Mohr [2]) erwähnen, der ausser einigen selbstbeobachteten aber unsichern Fällen eine Zusammenstellung von Heilungsvorgängen von Carcinom in der Literatur bringt. Ausser den von mir beobachteten Erscheinungen ist er der Ansicht, dass eine

---

[1]) G. Delamare et P. Lecène zit. im Centralblatt f. allgm. Pathologie. 1906. No. 6. La présence de cellules geantes dans les cauvérs épithéliaux.

[2]) Mohr. Ueber spontane Heilungsvorgänge beim Carcinom. Therapeutische Monatshefte 1903. Novemb.-Dezember.

Heilung bei Krebs durch fettigen oder käsigen Zerfall der Geschwulstzellen mit darauffolgender bindegewebiger Organisation wie auch durch Verkalkung des Tumors eintreten kann. Ebenso sollen schlechte Ernährung (Hungerkur) und Entzündung in der Umgebung wie auch im Tumor selbst (Erysipelas) diesen zum vollständigen Zerfall und zur Ausheilung bringen können.

Für die hilfreiche Unterstützung bei Abfassung dieser Arbeit erlaube ich mir Herrn Proffessor Dr. Henke und für die Anfertigung der Bilder Fräulein Leupold meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Fig. I.

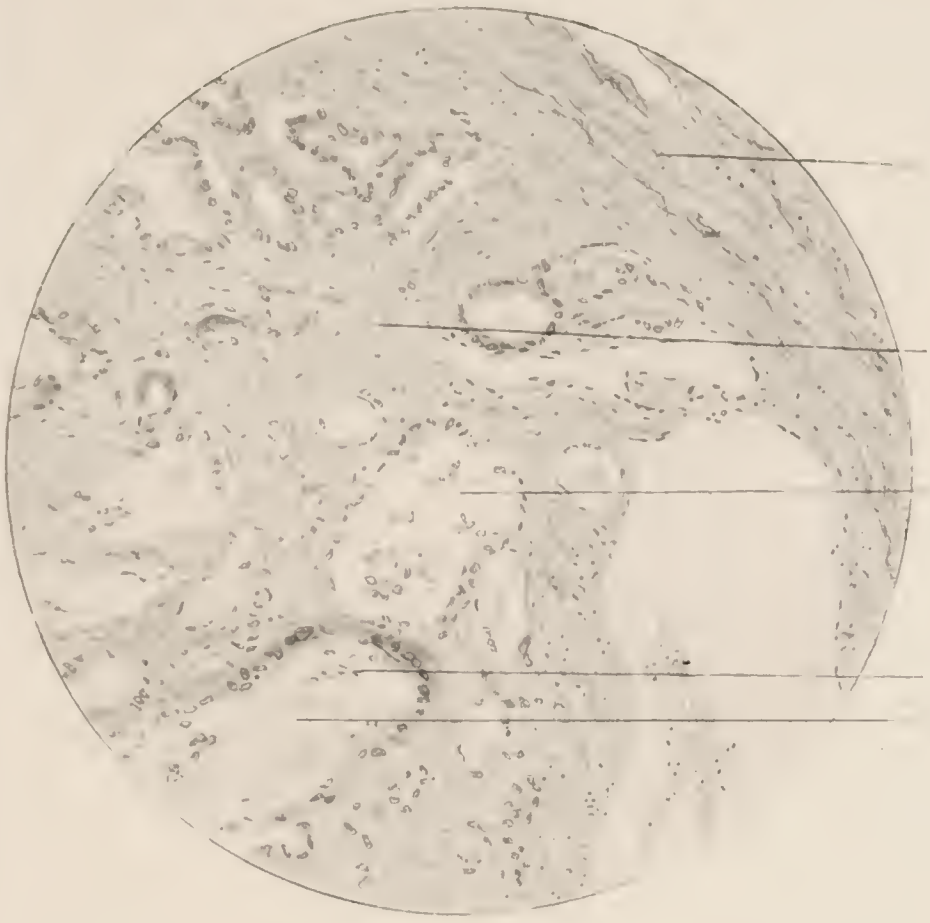


Fig. II.

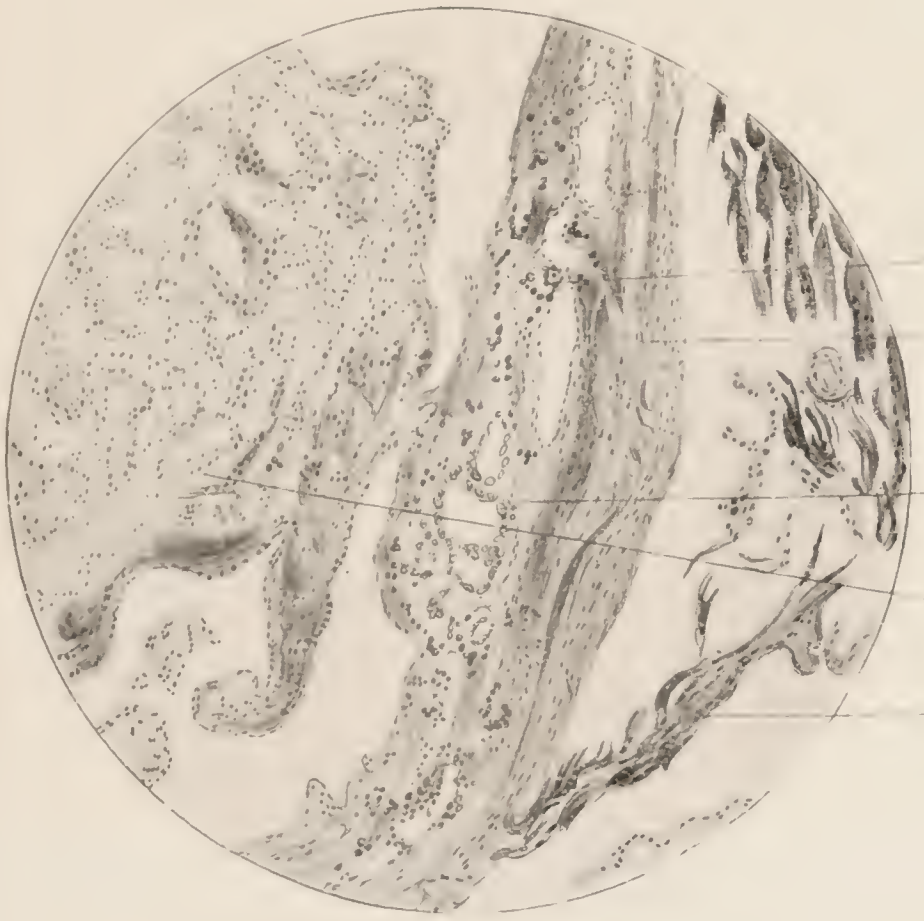
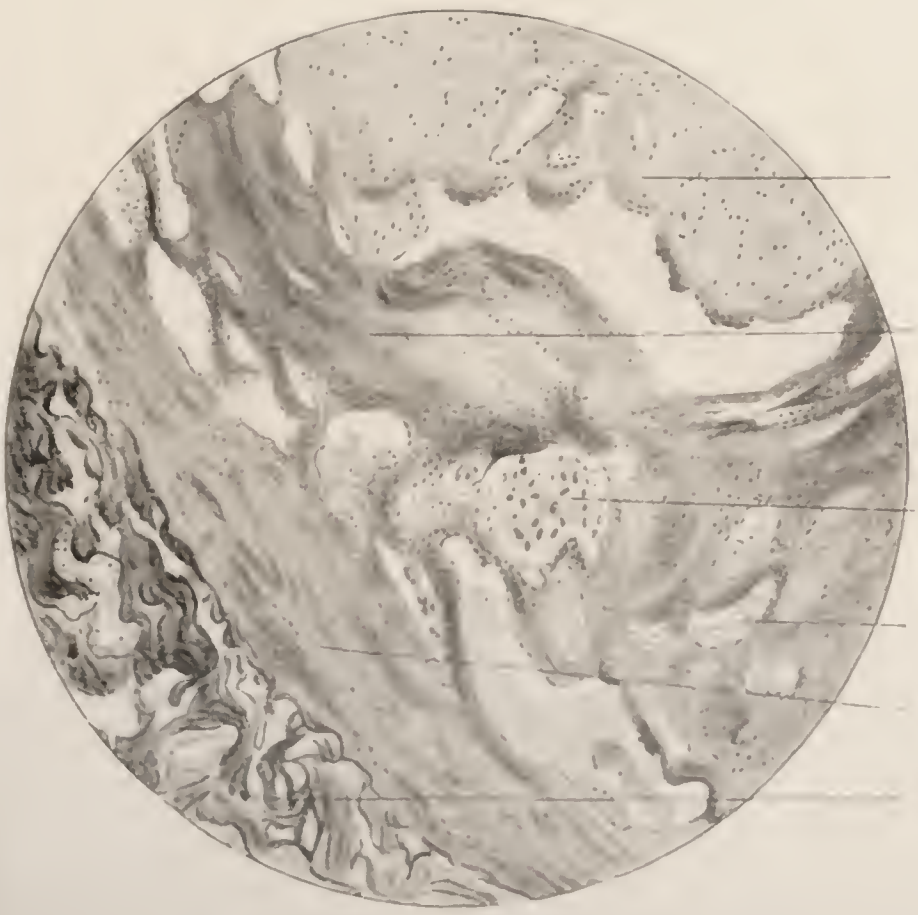


Fig. III.



Vita.

Ich, Karl Ferdinand Max Schiedat, wurde am 6. Februar 1884 zu Schaudienen Kr. Labiau als Sohn des Gutsbesitzers Karl Schiedat und seiner Frau Amalie geb. Poeppel geboren. Ich besuchte die Privatschule zu Mehlauken, das Gymnasium zu Tilsit und Bartenstein. Von der letzten Anstalt wurde ich Ostern 1903 mit dem Zeugnis der Reife entlassen. Darauf bezog ich die Universität zu Königsberg, um Medizin zu studieren. Im S. S. 1904 genügte ich der ersten Hälfte meiner militärischen Dienstzeit. Im Juli 1905 bestand ich das Tentamem physicum und am 25. Mai 1908 das Staatsexamen.

Ich hörte Vorlesungen bei folgenden Herrn Dozenten:

Beneke, Braatz, Braun, Bunge, Cohn, Ehrhardt, Ellinger, Falkenheim, Gerber, Hammerschlag, Heine, Henke, Hermann, Jaffe, Joachim, Krückmann, Kuhnt, Lexer, Lichtheim, Meyer, Pfeifer, Puppe, Rosinsky, Rindfleisch, Samter, Scholtz, Schreiber, Stieda, A. Stieda, Streit, Weiss, Winter, Wrede, Zander und Zangemeister

und sage ihnen auch an dieser Stelle meinen ehrerbietigsten Dank.